



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 96107864.2

[51]Int. Cl.⁶

B65D 81/32

[43]公开日 1996年12月18日

[32]申请日 96.5.5

[30]优先权

[32]95.6.6 [33]US[31]467619

[71]申请人 普冠豪

地址 美国得克萨斯州

[72]发明人 普冠豪

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 唐爱军 张元忠

A61J 1/00

权利要求书 6 页 说明书 20 页 附图页数 6 页

[54]发明名称 预包装的液体骨粘固剂

[57]摘要

将聚(甲基丙烯酸烷基酯)骨粘固剂成分以两种分开的组分预包装在容器的两个分隔室中,该两种组分都是至少基本上不含空气的液体,其中静态混合器能在两种液体组分经过时将其混合而不需机械搅拌因而不会引入空气。第一种液体组分由骨粘固剂液体单体与骨粘固剂聚合物粉末、聚合引发剂和稳定剂经预混合而制成。第二种液体组分由骨粘固剂液体单体与骨粘固剂聚合物粉末、稳定剂和固化剂经预混合而制成。每种含聚合物的液体组分的单体/聚合物之比符合该混合物的要求范围。室的每一端备有不透气层以便将相应的室气密密封。

权利要求书

1. 一种骨粘固剂制备系统，该系统包括具有第一端和第二端的容器，所说容器具有位于所说第一和第二端之间的第一室和第二室，每个所说第一和第二室在所说容器的所说第二端带有出口，所说容器在所说第一室和所说第二室之间没有内部连通；

所说第一室含有第一种液体组分，其中包含液体甲基丙烯酸烷基酯、聚（甲基丙烯酸烷基酯）、聚合引发剂以及用于防止所说第一种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂，该液体甲基丙烯酸烷基酯在所说第一种液体组分中的含量至少足够提供呈液态混合物的第一种液体组分，所说第一室至少基本上不含空气；

所说第二室含有第二种液体组分，其中包含液体甲基丙烯酸烷基酯、活化剂以及用于防止所说第二种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂，该液体甲基丙烯酸烷基酯在所说第二种液体组分中的含量至少足够提供呈液态混合物的第二种液体组分，所说第二室至少基本上不含空气。

2. 按照权利要求1的骨粘固剂制备系统，其中所说第二种液体组分还包含聚（甲基丙烯酸烷基酯）。

3. 按照权利要求1的骨粘固剂制备系统，其中所说第一种液体组分包含所说聚合引发剂、所说液体甲基丙烯酸甲酯、所说用于防止所说第一种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂以及在被加入所说第一种液体组分之前为粉末形成的聚（甲基丙烯酸甲酯）；其中所说第二种液体组分包含液体甲基丙烯酸甲酯、所说活化剂、所说用于防止所说第二种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自

发聚合的稳定剂以及在加入所说第二种液体组分之前为粉末形式的聚(甲基丙烯酸甲酯);以及其中第一和第二种液体组分中每种单体/聚合物比例为从提供液体混合物所要求的最小值直到第一和第二种液体组分混合时在获得的混合物中能得到所需的单体/聚合物比的最大值的范围内。

4. 按照权利要求3的骨粘固剂制备系统,该系统还包括混合器一分配器,该混合器一分配器适合于连接到所说容器的所说第二端中的所说第一室的出口上和连接到所说容器的所说第二端中的所说第二室的出口上,所说混合器一分配器包括静态混合器,从而在所说第一和第二种液体组分从所说容器进入并通过所说静态混合器时使所说第一和第二种液体组分混合在一起而不向所生成的混合物中引入任何有影响量的空气。

5. 按照权利要求4的骨粘固剂制备系统,该系统还包括横跨所说容器的所说第二端中所说第一室的出口和横跨所说容器的所说第二端中的所说第二室的出口的薄、不透气层,从而为所说第一和第二室提供密封,所说层是可破裂的,从而允许所说第一和第二种液体组分从该处穿过进入所说混合器一分配器。

6. 按照权利要求1的骨粘固剂制备系统,该系统还包括混合器一分配器,该混合器一分配器适合于连接到所说容器的所说第二端中的所说第一室的出口上和连接到所说容器的所说第二端中的所说第二室的出口上,所说混合器一分配器包括静态混合器,从而在所说第一和第二种液体组分从所说容器进入并通过所说静态混合器时使所说第一和第二种液体组分混合在一起而不向所生成的混合物中引入任何有影响量的空气。

7. 按照权利要求1的骨粘固剂制备系统,该系统还包括横跨所

说容器的所说第二端中的所说第一室的出口和横跨所说容器的所说第二端中的所说第二室的出口的薄、不透气层，从而为所说第一和第二室提供密封，所说层是可破裂的，从而允许所说第一和第二液体组分从该处穿过进入所说混合器一分配器。

8. 一种骨粘固剂制备系统，该系统包括具有第一端和第二端的容器，所说容器具有位于所说第一和第二端之间的第一室和第二室，每个所说第一和第二室具有纵向轴线，每个所说第一和第二室在所说容器的所说第二端带有出口，所说容器在所说第一室和所说第二室之间没有内部连通：

一只第一活塞，它位于所说第一室内从而形成所说第一活塞与第一室的出口之间的第一室：

一只第二活塞，它位于所说第二室内从而形成所说第二活塞与第二室的出口之间的第二室：

所说第一室装有第一种液体组分，该组分包含液体甲基丙烯酸烷基酯、聚合引发剂、用于防止所说第一种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂以及在被加入所说第一液体组分之前为粉末形式的聚（甲基丙烯酸烷基酯），该液体甲基丙烯酸烷基酯在所说第一种液体组分中的含量至少足够提供呈液体混合物的第一种液体组分，所说第一室至少基本上不含空气：

所说第二室装有第二种液体组分，该组分包含液体甲基丙烯酸烷基酯、活化剂和用于防止所说第二种液体组分内的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂，该液体甲基丙烯酸烷基酯在所说第二种液体组分中的含量至少足够提供呈液体混合物的第二种液体组分，所说第二室至少基本上不含空气。

9. 按照权利要求 8 的骨粘固剂制备系统，其中所说第二种液体

组分还包含在被加入其中之前为粉末形式的聚(甲基丙烯酸烷基酯)。

10. 按照权利要求8的骨粘固剂制备系统, 其中所说第一种液体组分包含液体甲基丙烯酸甲酯、所说聚合引发剂、所说用于防止所说第一种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂以及在被加入所说第一种液体组分中之前为粉末形式的聚(甲基丙烯酸甲酯); 以及其中所说第二种液体组分包含液体甲基丙烯酸甲酯、所说活化剂、所说用于防止所说第二种液体组分中的液体甲基丙烯酸烷基酯自发聚合的稳定剂以及在被加入所说第二种液体组分中之前为粉末形式的聚(甲基丙烯酸甲酯)。

11. 按照权利要求10的骨粘固剂制备系统, 该系统还包括混合器—分配器, 该混合器—分配器适合于连接到所说容器的所说第二端中的所说第一室的出口和连接到所说容器的所说第二端中的所说第二室的出口, 所说混合器—分配器包括静态混合器和出口喷嘴, 这样, 所说第一和第二种液体组分从所说容器进入并通过所说静态混合器再到所说出口喷嘴就使所说第一和第二种液体组分混合在一起而不向所生成的混合物中引入任何有影响数量的空气。

12. 按照权利要求11的骨粘固剂制备系统, 该系统还包括横跨所说容器的所说第二端内的所说第一室的出口和横跨所说容器的所说第二端里的所说第二室的出口的薄、不透气层, 从而为所说第一和第二室提供密封, 所说层是可破裂的, 从而允许所说第一和第二种液体组分从该处穿过进入所说混合器—分配器。

13. 按照权利要求12的骨粘固剂制备系统, 该系统还包括横跨远离所说容器的所说第二端的所说第一室的一部分的第二薄、不透气层, 从而不依赖所说第一活塞的任何密封能力就为所说第一室提供气密性密封, 该系统还包括横跨远离所说容器的所说第二端的所说

第二室的一部分的第三个薄、不透气层，从而不依赖所说第二活塞的任何密封能力就为所说第二室提供气密性密封。

14. 按照权利要求13的骨粘固剂制备系统，其中所说第二个薄、不透气层将所说第一活塞与所说第一室分隔开，而且其中所说第三个薄、不透气层将所说第二活塞与所说第二室分隔开。

15. 按照权利要求13的骨粘固剂制备系统，其中所说第二个薄、不透气层被粘结到所说容器上将所说第一室内的所说第一活塞密封，而且其中所说第三个薄、不透气层被粘结到所说容器上将所说第二室内的所说第二活塞密封。

16. 按照权利要求8的骨粘固剂制备系统，该系统还包括混合器—分配器，该混合器—分配器适合于连接到所说容器的所说第二端内的所说第一室的出口上，和连接到所说容器的所说第二端内的所说第二室的出口上，这样，所说第一和第二液体组分从所说容器进入并通过所说静态混合器使所说第一和第二液体组分混合在一起而不向所生成的混合物里引入任何有影响量的空气。

17. 按照权利要求8的骨粘固剂制备系统，该系统还包括横跨所说容器的所说第二端里的所说第一室的出口和横跨所说容器的所说第二端里的所说第二室的出口的第一个薄、不透气层，从而为所说第一和第二室提供密封，所说层是可破裂的，从而允许所说第一和第二液体组分从该处穿过进入所说混合器—分配器。

18. 按照权利要求17的骨粘固剂制备系统，该系统还包括横跨远离所说容器的所说第二端的所说第一室的一部分的第二个薄、不透气层从而为所说第一室提供气密性密封而不依赖所说第一活塞的任何密封能力，该系统还包括横跨远离所说容器的所说第二端的所说第二室的一部分的第三个薄、不透气层从而为所说第二室提供气密性密

封而不依赖所说第二活塞的任何密封能力。

19. 按照权利要求18的骨粘固剂制备系统，其中所说第二个薄、不透气层将所说第一活塞与所说第一室分隔开，而且其中所说第三个薄、不透气层将所说第二活塞与所说第二室分隔开。

20. 按照权利要求18的骨粘固剂制备系统，其中所说第二个薄、不透气层被粘结到所说容器上从而把所说第一室内的所说第一活塞密封，而且其中所说第三个薄、不透气层被粘结到所说容器上从而把所说第二室内的所说第二活塞密封。

说明书

预包装的液体骨粘固剂

本发明涉及把聚(甲基丙烯酸烷基酯)骨粘固剂的成分以两种液体组分的形式预包装在一只容器的两个分隔室中,以便这两种组分能从这两个室中挤出、混合并施于患处,而不会将空气带进混合物中。此种容器可与一种混合器-分配器联合起来使用。

聚(甲基丙烯酸甲酯)骨粘固剂已常规地应用在关节复位术中的金属或塑料植入物的固定约30年了。该骨粘固剂的主要成分是一种能与固化体系掺混并施于骨上在适当条件下能在骨上就地聚合的单体。但是由于甲基丙烯酸甲酯的聚合是放热反应,要放出热量,故希望未固化的骨粘固剂里的单体数量尽可能地少,以避免对骨组织造成伤害。为了尽量降低未固化骨粘固剂里单体的浓度,同时又能保持生成的聚(甲基丙烯酸甲酯)所特有的优点,一种技术就是在未固化的骨粘固剂组合物里加入相当数量的聚合物小颗粒,例如每毫升单体约2克聚合物粉末。聚合物粉末的粒径一般为约30至约150 μm 。由于甲基丙烯酸甲酯的聚合伴随着显著的体积收缩,因而通过加入大量的聚(甲基丙烯酸甲酯)粉末,减少骨粘固剂中所要求的单体量,也可使骨粘固剂固化过程中受到的收缩减小到最低限度。因此,通常可买到的甲基丙烯酸甲酯骨粘固剂有两种标准包装,一种含有40mg聚(甲基丙烯酸甲酯)粉末而另一种含有20ml液体甲基丙烯酸甲酯单体。

为了实施单体的聚合,骨粘固剂组合物还含有引发剂和活化剂。这样,通常由手术室人员把含有聚合物粉末和引发剂的粉末状成分与

含有液体单体和活化剂的液体成分掺混生成聚（甲基丙烯酸甲酯）骨粘固剂，得到的是未固化粘固剂，它必须随着迅速地施于骨上，因为此种粘固剂组合物会在几分钟之内固化。例如，可以将下列成分混合在一起来制备聚（甲基丙烯酸甲酯）骨粘固剂：液体甲基丙烯酸甲酯、聚（甲基丙烯酸甲酯）粉末颗粒，作为聚合引发剂的过氧化苯甲酰粉末以及作为活化剂的N,N-二甲基-对甲苯胺（DMPT）。有时，在制备骨粘固剂的聚合物成分中还包括聚（丙烯酸甲酯）或聚苯乙烯共聚物。

早在1975年人们就认识到为改善固化骨粘固剂的机械性能减少固化骨粘固剂的孔隙率的重要性。孔隙的存在是粘固材料机械强度薄弱的根源且会造成植入物固定的早期失效。固化骨粘固剂的孔隙率可以用孔隙所占的体积百分数或截面积的百分数来度量。不论用何种方法度量，通常报道的固化骨粘固剂孔隙率的值，对于手工掺合正常粘度的骨粘固剂而言在约5~16%的范围内。

固化骨粘固剂孔隙的存在可由于下述的原因造成：混合及转移期间夹带空气、向聚合物颗粒加入其他成分时聚合物颗粒之间出现空气间隙、骨粘固剂混合过程或固化期间由于单体蒸发或沸腾而在未固化的骨粘固剂中产生孔隙，现有气泡的热膨胀以及空化孔隙的存在。在上述原因中，最常见而又最容易控制的孔隙起源是混合及转移过程中空气的夹带。

众所周知，在大气环境中剧烈的手工混合骨粘固剂会增加生成的骨粘固剂混合物中的空气含量。由于生成的骨粘固剂混合物的粘滞性，只有例如直径大于1cm的大气泡才能容易地移动到未固化骨粘固剂混合物的表面，而在骨粘固剂混合物中留下相当数量的直径小于1cm的孔隙。

当粉末状成分和液体单体成分混合时，形成糊状的混合物，同时混合物中的引发剂和活化剂引发液体单体成分的聚合。当液体和粉末成分混合过程中采用机械搅拌时，空气会被夹杂在形成的糊状混合物中。夹杂的空气造成了所形成的固化粘固剂混合物中的孔隙。

虽然由于上列的原因，孔隙通常发生在整个聚合的骨粘固剂的体内，但是也有部位上的变化，尤其是在股骨髓干(femoral hip stem)周围的粘固剂外套(cement mantle)内。注意到在邻近粘固剂外套内有更大的孔隙。此外，在植入物的植入过程中由于骨粘固剂的流变行为导致孔隙优先地集中在整个髋部复位区内被粘固的股骨干的粘固剂—假体界面处。界面处的孔隙密集度大大超过本体粘固剂的平均孔隙率。这种界面上密集的孔隙无法借助对骨粘固剂进行预先离心使其降低。

针对降低固化骨粘固剂内的孔隙量已做过相当大的努力，其中最常用的技术是对未固化骨粘固剂混合物实施离心、真空混合及超声波搅拌。目前，离心和真空混合正在临床上应用。例如，在Chan的美国专利4, 973, 168和Chan的美国专利5, 100, 241中描述了在混合容器内的高真空条件下将粉末状骨粘固剂成分进行预包装，这种方法使得在向粉末中加入液体单体成分时不致将空气带入容器中，从而使所得到的粘固剂中的空气泡减少到最低限度。但是，依靠手术室内人员在手术室内采用高真空混合或离心的方法使操作手续显著地复杂化。

将液体骨粘固剂单体保存在非玻璃容器内在设计与制造上造成很大的困难。当容器具有滑动活塞时，由于液体骨粘固剂单体的存在极难达到与滑动活塞的气密性密封，因而问题甚至更大。

因此，人们希望能找到一种技术，它能提供在手术室内很方便使用的聚(甲基丙烯酸烷基酯)骨粘固剂套件，以便仅从两个预包装的组分而不需要高真空混合或离心就能制备聚(甲基丙烯酸烷基酯)骨

粘固剂组合物。

按照本发明，将聚（甲基丙烯酸烷基酯）骨粘固剂成分预包装成两种分开的组分，其中这两种组分都至少是基本上不含空气的液体形式。第一种液体组分是通过把骨粘固剂液体单体与骨粘固剂聚合物粉末以及聚合引发剂预混合为液体混合物而制成的。在第一种液体组分中加入稳定剂以防止含于第一种液体组分中的单体的自发聚合。第二种液体组分是通过把骨粘固剂液体单体与骨粘固剂聚合物粉末（如果有的话）以及活化剂预混合成液体混合物而制成的。在第二种液体组分中也加入稳定剂以防止含于第二种液体组分中的单体的自发聚合。含有聚合物的每种液体组分中的单体/聚合物之比为，从提供呈液体混合物形式的相应组分所需的最小值到两种液体组分被混合时的最大值，从而得到该混合物所要求的单体/聚合物的比例。

在使用时，这两种液体骨粘固剂组分被预包装在一只容器的两个分隔的室内。这种容器可以与一种混合器配合使用，此混合器能在这两种液体组分从其分隔的室转移到混合器以及混合期间适当地混合两种液体组分，而不需机械搅拌因而不会将空气引入这两种液体组分中。在当前优选的实施方案中可以在与一次性容器一起包括在套件之内的一次性分配喷嘴中装入静态混合器，所述一次性容器有两个分隔室，每个室中装以相应的一种液体骨粘固剂组分。

图1是根据本发明的第一实施方案的骨粘固剂组分的并列式双圆筒包装沿纵轴线的剖视图，在适当位置上有一只保护罩；

图2是图1包装的出口端的视图，其中保护罩已被略去；

图3是图1包装的活塞端的视图；

图4是沿图1包装纵轴线的剖视图，其中保护罩用静态混合器代替；

图 5 是图 4 所示静态混合器进口端的视图；

图 6 是根据本发明第三个实施方案的同心圆筒式骨粘固剂组分的包装沿纵轴线的剖视图，在适当位置上装有静态混合器；

图 7 是图 8 包装的出料端的视图，其中静态混合器未示出；

图 8 是一种“存储”筒的纵轴线剖视图，此筒在出口端开口处有一保护罩而且内装有一活塞，而静态混合器与位于活塞和出口端之间的室相通；

图 9 是图 8 “存储”筒的纵轴线剖视图，其中图 4 的容器被插入“存储”筒的开口端并连接到静态混合器，以便把容器中的物料转移到“存储”筒的室里；以及

图 10 是充了料的“存储”筒的纵轴线剖面视图，其中出口端的保护罩已用静态混合器置换，而初始静态混合器则被换成保护罩。

本文所用“液体”一词指的是该种物料具有一定的体积但除了容器暂时赋予的形状外不具有固定的形状，而且在施加适度的应力下，由于物料的流动而容易失去原有形状。因此，当措词“液体”包括从象水一样自由流动到可用浆状或糊状表征的物料的范围时，意指所有的这种物料都可以容易地从容器中挤出。

按照本发明，骨粘固剂的各成分被制备成两种分开的组分形式，其中每一种组分均呈液体形式而且至少基本上不含空气，其中每一种液体组分均包含骨粘固剂液体单体而且至少一种液体组分含有分散于其中的骨粘固剂聚合物，该聚合物在被加入相应液体组分之前是粉末状的。每一种液体组分被包装在一只双室容器的分隔的室内以保持不含空气。可以在该容器上安装静态混合器以便当组分从各自的室中挤出时接受这两种组分。该静态混合器随着两种液体组分通过静态混合器便将它们混合，而不需要机械搅拌因而不会把空气引入液体混合物

中。

在多数情况下，骨粘固剂聚合物粉末会溶解在骨粘固剂液体单体中。但是，或由于骨粘固剂聚合物的种类或由于其数量的原因，也可能至少有一些骨粘固剂聚合物粉末不溶于液体单体而是分散在液体单体中。

合适的双室容器 10（见图 1 所示）具有活塞端壁 11 和出口端壁 12。容器 10 有两个圆筒形室 13 和 14，其中每一个从出口端壁 12 的内表面延伸到各自在活塞端壁 11 的开口处，如此形成的室 13 和 14 的纵轴线彼此平行而且又都平行于容器 10 的纵轴线。出口端壁 12 带有同心布置的环状壁 15，它从壁 12 处朝外沿着平行于室 13 和 14 的纵轴线方向延伸而形成出口室 16。共用壁 17 把室 13 和 14 互相分开，而共用壁 17 的区段 18 则伸进并贯穿出口室 16，于是区段 18 最外端的表面便与环状壁 15 最外端的表面共在一个平面。共用壁 17 的区段 18 把出口室 16 分隔成与室 13 呈流体连通的第一出口通道 21，和与室 14 呈流体连通的第二出口通道 22。

在这种容器 10 的目前用优选的形式中，出口室 21 和 22 的出口端用薄的不透气层 23 所密封。层 23 被粘结在共用壁 17 的区段 18 的最外端的表面和环形壁 15 周围的周边上从而形成出口通道 21 和 22 的各自出口端的气密性密封。该密封层 23 可以由任何合适的材料制成且可用任何合适的手段粘结，例如涂有粘合剂的薄金属箔。然而，例如聚乙烯、聚丙烯、聚（4-甲基-1-戊烯）、乙烯和另一种 1-烯烃的共聚物等热塑性材料有利于制作密封层 23，因为，这样易于在密封层 23 和环形壁 15 及共用壁 17 的端部 18 的表面之间实现热粘合或超声波粘合。

由于密封层 2 3 所要求的薄度的原因，最好在密封层 2 3 外面加盖保护罩 2 4 以保护密封层 2 3 不致意外地破裂。保护罩 2 4 可以带有环形裙 2 5 和位于裙 2 5 末端相对侧的不连续弧形段突缘 2 6 和 2 7。裙 2 5 具有与环形壁 1 5 的截头圆锥形的外表面相对应的截头圆锥形的内表面，这样当保护罩 2 4 放置在环形壁 1 5 上时，这两个表面能吻合。

参阅图 1 和 2，容器 1 0 的出口端壁 1 2 可以带有通常垂直于容器 1 0 纵轴线的外部平表面 2 8 和分别在环形壁 1 5 周围的相对侧覆盖了部分平面 2 8 的两个径向地朝内的突缘 3 1 和 3 2，从而形成了两个径向朝内的开缝 3 3 和 3 4。除弧形突缘 2 6 和 2 7 之外，罩裙 2 5 的最大直径小于端部突缘 3 1 和 3 2 内边缘之间的开口直径，而罩突缘 2 6 和 2 7 的最大直径大于端部突缘 3 1 和 3 2 内边缘之间的开口但小于开缝 3 3 和 3 4 的径向外端所代表的直径。罩突缘 2 6 和 2 7 各自的厚度仅稍微小于平行于容器 1 0 纵轴线的开缝 3 3 和 3 4 的尺寸。在平面 2 8 上可以设有向外延伸的脊 35 和 36，通常沿着至少垂直于开缝 3 3 到 3 4 的延长线延伸，以致一开始就可以把保护罩 24 同心地放在环形壁 1 5 上并与脊 3 5 和 3 6 接触，此时圆弧突缘 2 6 到圆弧突缘 2 7 的连线基本上垂直于开缝 3 3 到 3 4 之间的连线，然后将保护罩 2 4 旋转约 90° ，这样圆弧突缘 2 6 和 2 7 分别进入各自的一个对应的开缝 3 3 和 3 4，以使内向的突缘 3 1 和 3 2 能将保护罩 2 4 支靠脊 3 5 和 3 6 而固定，从而使保护罩 2 4 锁定在适当的位置上。

参阅图 1 和 3，容器 1 0 的活塞端壁 1 1 有两个开在其上的圆形开孔 4 1 和 4 2，代表室 1 3 和 14 的敞口端。圆形活塞 4 3 安装在室 1 3 内并与其同轴线。在活塞 4 3 的环状外壁上备有环形槽 4 4，其

中装有一只O-形环45，O-形环45在活塞43和室13的环形内壁之间处于径向压缩状态。这样，活塞43、O-形环和室13便确定了由活塞43延伸到出口端壁12的内表面的第一室46。室14内同轴线地装有一只类似的圆形活塞47，其中活塞47的环形外壁上的环形槽49内有一只O-形环48，于是O-形环便在活塞47和室14的环形内壁之间处于径向压缩状态。这样活塞47、O-形环48和室14便确定了由活塞47延伸到出口端壁12的内表面的第二室50。在说明性的实施方案中，室46和50具有相同的直径和相同的容积。然而，需要时，这两个室可以做成具有不同的直径和不同的容积。合适的容器包括两个室的容积比为1:1、2:1、4:1和10:1的Cartridge System 50和Cartridge 400的双室容器，可从ConProTec Inc., 6 Raymond Avenue, Salem, New Hampshire买到。

液体骨粘固剂单体可以成功地贮存在聚乙烯药盒或柔性聚乙烯袋内。但是，滑动活塞43和47的存在表现出潜在的问题，因为在液体骨粘固剂单体存在下要达到与滑动活塞的气密性密封是极为困难的。在容器10的说明性方案中，室46和50的活塞端被薄的不透气层51和52分别密封。密封层51的圆周边缘被粘结到室13的内表面或容器10的活塞端壁11的外表面上构成气密密封，其中活塞43被密封层51与室46的物料隔开。类似地，密封层52的圆周边缘被粘结到室14的内表面或者容器10的活塞端壁11的外表面上构成气密密封，其中活塞47被密封层52与室50的物料隔开。密封层51和52可以由与容器10的出口端壁12处的密封层23相同的材料构成。密封层23、51和52有助于在使用骨粘固剂成分之前使室46和50内的物料保持无菌状态，而在分配室46和50中

的物料之前对这些密封层进行检验则可以借此查出这些密封层是否曾受到意外的破坏,从而保持上述的无菌状态。

这样,密封层23、51和52便为液体骨粘固剂单体提供了从制作充填容器到制备骨粘固剂这段时间的气密性密封。在制作充填容器10的一种方法中,在容器10的出口壁15的外表面上轻度地焊上一薄层聚乙烯膜23,以便当借助推进活塞在液体组分室46和50中产生的压力足够大时易于使膜破裂。在室46和50中加入液体组分之后,可以把室46和50在活塞端用薄聚乙烯膜51和52密封起来,该聚乙烯膜通过超声波焊接被焊到容器10的表面上。然后,把活塞43和47中的每一个插到聚乙烯膜51和52上容器10的活塞端。分配器柱塞施加到该容器活塞上的力应大到足以使薄聚乙烯膜51和52破裂,从而允许活塞43或47朝前滑动。

参阅图4和5,保护罩24已被从容器10上卸去而换上了混合器—分配器61。混合器—分配器61有壳体62和静态混合器63。壳体62包括环形中间段64、进口端段65和喷嘴段66,每一段通常是沿垂直于壳体62纵向轴的圆形横断面。进口端段65具有对应于容器10的壁15的外环形表面的内环形表面,这样,当混合器—分配器61被安装在容器10上时上述两个表面啮合。如图5所示,进口端段65在进口端段65末端的相对边有不连续的弧形段突缘67和68。而弧形突缘67和68的形状和大小与保护罩24上的弧形突缘26和27相同,而且以同样的方式与突缘31和32啮合从而把混合器—分配器61紧固在容器10上。从图4可以看出,尽管已卸下保护罩24并把混合器—分配器61安装到容器10上,而密封层23仍然在原处。

静态混合器63包括许多沿壳体62的纵轴线依次相连地放置的

静态混合叶片 71~75, 其旋向为左、右交替地迂回。静态混合叶片 71~75 中每一个均为带状, 围绕纵向中心线沿一个方向旋转排列, 从而在带的相对侧构成两条断面至少基本相等的流道。虽然图上只画了 5 只静态混合叶片, 但是可以使用能有效地实现两种液体组分所要求混合程度的合适数目的叶片。除两个端部静态混合叶片中每一个的外侧端以外, 静态混合叶片的每一端都与相邻静态混合叶片的相邻端呈大约 90° 地放置。第一静态混合叶片 71 的上游端与壁的区域 18 呈大约 90° 地布置。为了简化混合器—分配器 61 中的静态混合叶片 71~75 的组装, 静态混合叶片 71~75 最好作成单个的模制零件, 能经由进口端段 65 插入到中间段 64 中。但是, 也可以把这些静态混合叶片作成两段或更多段, 且能将其顺序地插入中间段 64。虽然一般情况下在混合器—分配器 61 被连接到容器 10 的出口处时混合器—分配器 61 内含有常压的空气, 但由于中间段 62 的内径小故只造成液体组分与空气间小面积的接触, 且随着不断前进的液体混合物又将空气逐出混合器—分配器。因此, 从喷嘴 66 排出的液体混合物至少基本上不含空气, 故所获得的固化骨粘固剂中所含的空气泡被降低到最低程度或完全消除。

喷嘴端段 66 可以是截头圆锥形的环状元件或如图 4 所示为一系列直径朝着喷嘴端段 66 的末端逐渐缩小的圆断面环状段形式。在任一种情况下, 喷嘴端段的末端均可以被用来提供所需断面的出料开口。合适的静态混合器—分配器是 ConProTec Inc., 6 Raymond Avenue, Salem, New Hampshire 供应的 STATOMIX® MA 静态混合器。

当制备骨粘固剂时, 把保护罩 24 从双室容器 10 上取下然后把混合器—分配器 61 装到双室容器 10 的出口, 而喷嘴端段 66 的出料咀或在混合器—分配器 61 被装到双室容器 10 上之前或之后隔开,

随后把双室容器10插入分配装置,该装置备有两只柱塞用以与活塞43和47啮合。分配装置可以备有任何适宜的机构,例如手动或气动的,以便按同样的运动速率同时向前趋动。合适的分配装置是由ConProTec Inc., 6 Raymond Avenue, Salem, New Hampshire提供的MIXPAC® DP-400-85气动分配器和MIXPAC® DM-400手动分配器。柱塞与活塞43和47的背面接触,一旦启动分配装置,它便同时以相同的速率把活塞43和47朝前移动,破坏密封层23、51及52,缩小室46和50的容积,从而把室46和50里的两种液体组分经各自的出口流道21和22挤到静态混合器63的进口端。在静态混合叶片71的上游端,每种液体组分被分成大致相等的两股液流,其中一种组分两股液流之一随同另一液体组分两股液流之一穿过第一静态混合叶片71进入两条流道中各自的一条流道,在静态混合器63中两个静态混合叶片间的每一衔接处,来自上游静态混合叶片的每一股液流被分割成两部分,这两部分中的每一部分随同来自该上游静态混合叶片的另一液流的两部分中的一部分一起进入下游静态混合叶片中两条流道中不同的一条流道。这样,从室46和50出来的这两种组分便通过静态混合器63被混合在一起,而不需机械搅拌因而不会把空气引入液体混合物中。

一种用于第一实施方案的套件包括混合器—分配器61和容器10;容器10带有室46,其中充满了第一种液体骨粘固剂组分,以及室50,其中充满了第二种液体骨粘固剂组分,还带有保护罩24和活塞43及47,均安放在适当位置。除O-形环45和48之外,双室容器10的结构零件中的每一个以及混合器—分配器61的结构零件中的每一个均最好用热塑性材料制成,例如聚乙烯、聚丙烯、聚(4-甲基-1-戊烯)、乙烯与另一种1-烯烃的共聚物、尼龙、

聚缩醛等，这样，骨粘固剂成分被混合并分配之后，便可以将容器10和混合器—分配器61废弃。分配装置也可以是一次性的，但最好是用能经受消毒并重新在手术室环境下使用的材料制成。

需要时，可以把一片薄的不透气层粘结在双室容器10的活塞端壁11的外表面以作成密封，而不是图1所示的两个密封层51和52。这种单层将防止任何可能的污染物进入活塞43和47与相邻室侧壁之间的小缝隙，而且还允许目视检查可能在单层上出现的破裂。

虽然在图中密封层23、51及52都被画成单层的，但是也可以把这些密封作成一层或更多层的两片对置的膜的形式，其中每层膜均有被粘结在容器结构上的第一部分和第二活动片部分（flap portion），它同与之面对的膜的第二、活动片部分相粘结，这样，一旦相应的密封受到压力，这两个活动片部分便彼此分开。

图6和7示出了合适的双室容器80的第二实施方案，其中安装了混合器—分配器81。对混合器—分配器81中与混合器—分配器61（图1）相同的组成部分，标以了相同的参照编号，因此不再详述。容器80有一个位于环形件83内部的圆筒形第一室82和环形件83与环形外壳85之间的环形第二室84，它与环形件83同心并安装在其外面。圆柱形第一活塞86位于室82之内形成在活塞86和容器80出口端之间的第一室87，同时室84中有一只环形第二活塞88形成在活塞88和容器80出口端之间的第二室89。容器80的活塞端壁91的外表面和环形件82的外端面上粘有一片薄的不透气层90，从而为室82和84提供密封。在说明性的实施方案中，室87和89的断面面积和容积不同。但是，需要时，这两个室可以作成相同断面面积和相同容积的室。

环形件83的活塞端由活塞88同心地支撑在外壳85内。环形

件 8 3 的出口端部分被三条固定撑杆 9 2 同心地支撑在外壳 8 5 内，固定撑杆在垂直于外壳 8 5 纵轴线的平面内按彼此相隔大约 120° 排列而且其长度从环形件 8 3 延伸到外壳 8 5。内室 8 7 和外室 8 9 各自的出口端均由粘结在外壳 8 5 和环形件 8 3 的出口端上的一层薄的不透气层 9 3 密封。外壳 8 5 的出口端部 9 4 备有外螺纹，而混合器—分配器 8 1 的进料端部 9 5 备有与之匹配的内螺纹，于是混合器—分配器 8 1 的进料端部 9 5 便起着密封层 9 3 的保护罩的作用。需要时，可以配备一只单独的保护罩来保护容器 8 0 的出口端直至制备骨粘固剂时为止，此时可把单独的罩取下并换上混合器—分配器 8 1。需要时，可以在两个相邻静态混合叶片的每一衔接处放置滤网 9 6，以便加强进入相应衔接部的两种液流的混合效果。将容器连接到一只共用喷嘴上。两只活塞同时前进，迫使完全符合要求比例的每种液体组分进入共用混合器—分配器 8 1。混合器—分配器 8 1 邻近部分内的螺旋翅片借助层流剪切将液体组分混合，同时，滤网 9 6 将层流打碎并借助湍流将液体组分进一步混合。

用于第二实施方案的套件包括混合器—分配器 8 1 和容器 8 0，其中的室 8 9 充满了第一种液体骨粘固剂组分，室 8 7 充满了第二种液体骨粘固剂组分，而活塞 8 6 和 8 3 以及密封层 9 0 和 9 3 均安装在适当位置。需要时，容器 8 0 可以在其出口端装上保护罩，而混合器—分配器 8 1 则作为套件中的一个单独件。双室容器 8 0 的结构零件中每一件和混合器—分配器 8 1 的结构零件中的每一件最好用热塑性材料制作，例如聚乙烯、聚丙烯、聚（4—甲基—1—戊烯）、乙烯与另一种 1—烯烃的共聚物等，这样，骨粘固剂组分被混合并分配之后，便可以把容器 8 0 和混合器—分配器 8 1 废弃。如同第一实施方案一样，分配装置也可以是一次性的，但最好是用可消毒并在手术

室环境下再次使用的材料制成。

在制备骨粘固剂时，把喷嘴端段 6 6 的出料咀隔开，然后把同心、带室的容器 8 0 插入分配装置，该装置带有两只同心柱塞用来与活塞 8 6 和 8 8 啮合，从而将密封层 9 0 顶破。分配装置可备有手动机构或气动机构，用以使活塞以相同的速率同时朝前移动。柱塞与活塞 8 6 和 8 8 的背面接触，一旦启动分配装置，它便把活塞 8 6 和 8 8 以同样的速率同时朝前移动，从而顶破密封层 9 3，缩小室 8 7 和 8 9 的容积，于是把室 8 7 和 8 9 中的两种液体组分挤入静态混合器 8 1 的进口端。静态混合叶片 7 1 的上游端位于紧邻环形件 8 3 的出口端，这样，每一种液体组分都被分成两股大致相同的液流，其中一种组分的两股液流中的每一股随同另一种组分的两股液流中的一股，穿过第一静态混合叶片 7 1 进入两条流道中相应的一条流道。在静态混合器 8 1 中两个静态混合叶片的每一衔接处，来自上游静态混合叶片的每一股液流均被键网 9 6 分割成许多小股液流，从而强化了混合。同样，两种液体组分的混合是在不带机械搅拌而且不会把空气带入液体混合物的情况下达到的。

虽然已通过一种优选使用的静态混合器对本发明做了说明，然而，任何合适的静态混合器或动态混合器例如缓冲槽混合器等均可以使用。对于希望骨粘固剂混合物中的单体在引入该骨粘固剂到骨患处之前就至少发生一定程度聚合的外科医生来说，缓冲槽混合器提供一种优点，即外科医生能够决定从两种组分被引入混合器到来自混合器的部分聚合的混合物被挤入骨患处的时间间隔。这种部分聚合还可以通过把混合后的组分挤到一清洁表面（例如塑料碗），然后从此清洁表面再取出已经达到要求的部分聚合状态的所需量的骨粘固剂混合物来实现。

另一种做到在骨粘固剂注入骨患处之前达到要求的部分聚合的方法是采用如图8~10所示的“存储”筒100。“存储”筒100包括构成圆筒形室102并在其出口端有一段外螺纹的环形侧壁101、备有与之匹配的内螺纹以便能牢固安放环形侧壁102出口端的端盖103以及能在室内滑动的活塞104。端盖103上开了一个孔，其开孔尺寸由纵向走向的环形壁105所确定，而且暂时用塞子106密封。活塞104在其外圆周处有一纵向走向的突缘107，向离开端盖103的方向延伸，凭着突缘107的外表面与室102的内表面处于滑动接触，从而保持了活塞104与室102同轴。活塞104有一只中心开孔，通过它以可拆卸的方式安装静态混合器108的出口端。

当希望制备骨粘固剂时，盛有两种骨粘固剂组分的双室容器（例如如图1所示的容器10）可以被当做骨粘固剂源。如图9所示，保护罩24已被从容器10上卸下，而且容器10已被通过暂存储容器100的散口端插入，此时位于中心的容器10的环形壁15进入并与静态混合器108的进口端啮合。分配装置被用来将活塞43和47压向容器10的出口端，从而迫使骨粘固剂组分从室46和50进入并通过静态混合器108。从静态混合器108排出的骨粘固剂组分混合物进入单一的存储室110，该室是在活塞104被迫离开端盖103的同时形成的。当全部或至少需要量的骨粘固剂组分由双室容器10经由静态混合器108被转移到了存储室110中时，双室容器10和静态混合器108便被从暂存储筒100上拆下并且用塞子111把活塞104的孔密封。当存储室110中的骨粘固剂混合物内的单体已发生了所需程度的聚合时，把塞子106取下并可以把静态混合器112装上，此时其进口端如图10所示与环形壁105啮合。静态混合器112可以类似或甚至与图4的静态混合器61相同。随后，用一种分配机构压活塞104（连同在原位的

塞子111)，使之朝盖端103移动，从而迫使部分聚合的骨粘固剂穿过静态混合器112并进入骨患部。这种设备提供的优点在于，医生能够控制骨粘固剂在存储容器中的停留时间而不会出现混合后的骨粘固剂组分在存储容器中聚合期间显著地暴露在空中。第二静态混合器112还可以为注入的骨粘固剂提供更大的均一性。但是，如果第一静态混合器108提供了满意程度的混合，则可以用不带混合元件的注射咀代替静态混合器112。在使用第二静态混合器112的场合，它可以比图4的单一静态混合器所需的长度更短，从而可减小对从其中流经的部分聚合骨粘固剂的阻力。

虽然这两个说明性的双室容器中每一个都是用刚性材料制成的，但是，使用有两个用来盛两种液体组分的分隔室的柔性容器均属于本发明的范围。柔性容器可以用两层互相面对的聚乙烯膜制成，将它们沿着纵向边的边界以及沿着纵向中央部分结合在一起从而形成了两个分开的室。这种柔性容器可以备有一层将两室分隔的可破裂壁，以便在该分隔壁破裂时两种组分可以在容器内混合。类似地，柔性容器可以带有一个介于两室之间的可拆除阻隔层（见Magnusson等的美国专利5,370,221），于是，一旦拆去阻隔层两种组分便可以在容器内混合。这种柔性容器可以备有一个出口端，它可以被连接到合适的混合器，例如静态混合器—分配器、动态混合器等等的进口。从这样的容器出口端，聚乙烯膜可以被连接到一个模型的端壁结构上，同时，此远离模型端壁结构的容器一端可以通过将两层面对的聚乙烯膜封合而制成。借助对柔性容器施加逐步增加的压缩力，例如通过从远离容器出口的一端开始把此柔性容器卷起，可以把两种液体组分从容器的分隔室里同时挤出。

适合第一和第二种液体组分使用的骨粘固剂液体单体是自由基聚

合性的甲基丙烯酸酯单体，它是液体的而且能在人体内安全地聚合。目前优选的是具有通式为 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOR}$ ，其中R是含1~4个碳原子的烷基的单体，因而这类单体含碳原子的总数为5~8个。合适的例子包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸异丙酯、甲基丙烯酸正丙酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯以及其任何两种或更多种的混合物。一般地，这种甲基丙烯酸酯单体将是骨粘固剂的唯一的单体成分；但是，可以包括少量的其他合适单体，例如苯乙烯或容易与甲基丙烯酸酯单体共聚的丙烯酸烷基酯。在这种情况下，甲基丙烯酸酯单体的构成一般地占总单体量的至少75%（重量），优选至少85%（重量）且更优选至少95%（重量）。

合适的骨粘固剂聚合物粉末包括上述的任何含有5~8个碳原子的甲基丙烯酸酯单体的均聚物和共聚物构成的聚合物。虽然骨粘固剂聚合物粉末可以是除具体被用于该骨粘固剂的液体单体以外的游离基聚合性单体的聚合物，但是，目前优选的是，该骨粘固剂聚合物粉末是由与构成骨粘固剂的液体单体成分相同的单体或共聚单体所生成的聚合物或共聚物。

第一种液体组分是通过把足够量的液体甲基丙烯酸酯单体与骨粘固剂聚合物粉末和聚合引发剂，优选可溶于此单体的引发剂，预混合形成液体混合物而制成的。为防止含于第一种液体组分中的单体自发聚合，在第一种液体组分中加入一种稳定剂，优选可溶于单体的。聚合引发剂可以是任何合适的过氧化氢、有机过氧化物或偶氮化合物。目前优选的引发剂是二酰基过氧化物，例如过氧化二苯甲酰、过氧化二对氯苯甲酰、过氧化二月桂酰等，以及上述的任何两种或更多种的组合物，其中以过氧化二苯甲酰为最优选的引发剂。任何合适的稳定剂均可使用，例如氢醌、叔丁基对甲酚、氢醌与抗坏血酸的混合物、

羟甲基二苯酮等等，以及上述任何两种或更多种的混合物。

第二种液体组分是通过把足够量的液体甲基丙烯酸酯单体和骨粘固剂聚合物粉末（如果有）以及活化剂预混合生成液体混合物而制成的。为防止含于第二种液体组分中的单体自发聚合，在第二种液体组分中加入一种稳定剂，以溶于单体的为好。虽然用于第二种液体组分中的具体液体单体可以不同于用于第一种液体组分中的具体液体单体，但优选的是，它们都是相同的。类似地，虽然用于第二种液体组分中的具体聚合物粉末可以不同于第一种液体组分的具体聚合物粉末，但优选的是它们都是相同的。任何合适的活化剂均可使用，例如液体的 N, N -二甲基对甲苯胺 (DMPT)。但是，目前优选的是，用生物相容性更好的活化剂，例如 4- N, N -(二甲基氨基)苯乙醇 (DMAPE) 代替 DMPT。任何合适的稳定剂均可使用，例如氢醌、叔丁基对甲酚、氢醌和抗坏血酸的混合物、羟甲基二苯酮等，以及上述任何两种或更多种的混合物。

第一和第二种液体组分中每一种的单体/聚合物之比的范围可从相应组分成为液体混合物所要求的最小值，上升到当两种液体组分混合在一起形成未固化骨粘固剂时能达到的所需的最终单体/聚合物之比的最大值。第一和第二种液体组分中每一种的数量将是，在已知的每种液体组分的单体/聚合物之比的条件下，为提供具有所需的最终单体/聚合物之比，例如每克聚合物粉末约 0.5 毫升单体，所要求数量的未固化骨粘固剂所必须的量。

当两种液体组分在隔绝空气的条件下混合时，应该选择活化剂和引发剂的数量及种类以便将获得骨粘固剂的固化时间调节在大约 8 ~ 约 10 分钟的范围。由于这个范围对应于当前使用的许多骨粘固剂的正常固化时间，从而可以避免要求手术室人员习惯于不同的固化时间。

聚(甲基丙烯酸烷基酯)粉末应该在高压下制造,以便提供具有改进的断裂韧性和疲劳特性的高分子量聚合物。液体组分之一可以包括一种染料以便提供混合充分程度的目测指示物。生成的着色骨粘固剂在修补手术中为区别骨和粘固剂也是有价值的。还可以在液体骨粘固剂组分之一或二者中加入射线不透性物质,例如硫酸钡或二氧化锆。

在这样的两种液体组分中要求的单体总量很可能少于传统骨粘固剂中所要求的量。因此,获得的骨粘固剂在固化期间引起的放热聚合所产生的热量会比较少。在无氧条件下与苯甲酰自由基反应,有较大的苯甲酰自由基供引发单体聚合。因此,由于无氧,因而要求的引发剂量也比传统骨粘固剂所要求的要少。

实施例 1

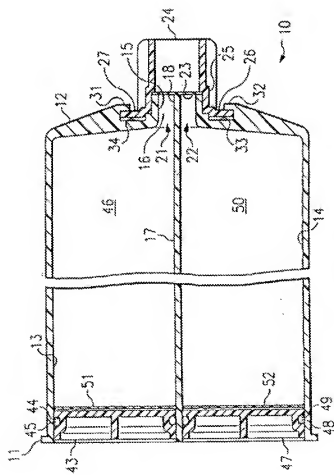
采用图 1 ~ 5 的有两只直径相同并列结构的圆筒形室的送料系统来包装两种液体组分,每种组分的体积相同且各包含 20 g 聚(甲基丙烯酸甲酯)粉末和 10 ml 甲基丙烯酸甲酯单体,其单体/聚合物之比为 0.5 ml/g。第一种组分还包含过氧化二苯甲酰作为聚合引发剂,以及氢醌作为单体稳定剂。第二种液体组分含有 N,N-二甲基对甲苯胺作为活化剂以及氢醌作为单体稳定剂。当两种液体组分混合以及将该混合物通过出口喷嘴段 66 挤出时,该混合物含有 40 g 聚(甲基丙烯酸甲酯)分散于 20 ml 甲基丙烯酸甲酯单体中,而且其总的单体/聚合物之比为 0.5 ml/g。

实施例 2

采用如图 6 ~ 7 所示的有 2 只不同容积同心的室的送料系统来包装两种液体组分,第一种液体组分装在较大的室 79 中并包含 80 g 聚合物和 30 ml 单体,第二种液体组分装在较小的室 87 中并包含 10 ml 单体。第一种液体组分还包含过氧化二苯甲酰作为聚合引发剂,

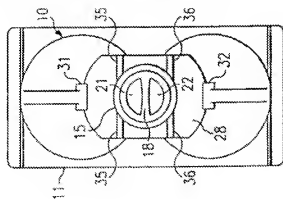
以及氢醌作为单体稳定剂。第二种液体组分还含有 4-N,N-(二甲氨基)苯乙醇作为活化剂，以及氢醌作为单体稳定剂。当混合并通过出口喷嘴段 66 挤出时，该混合物含有 80 g 聚(甲基丙烯酸甲酯)分散在 40 ml 甲基丙烯酸甲酯单体中且其总单体/聚合物之比为 40 ml / 80 g，即 0.5 ml / g。

在上述公开的及本发明所附权利要求书的范围内合理的改变和修改是可以的。



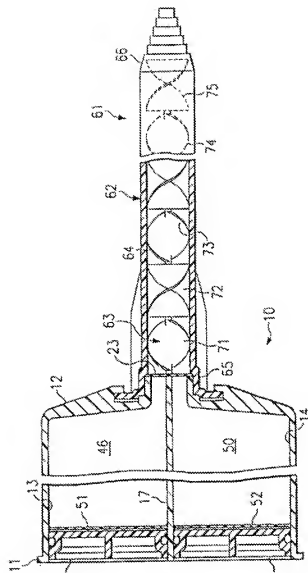
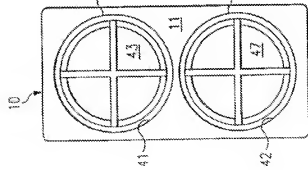
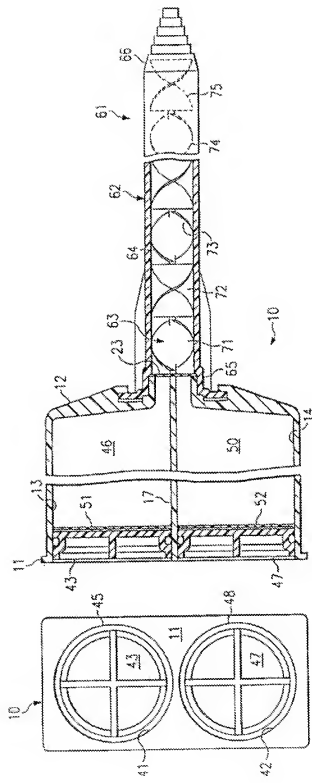
1

五



2





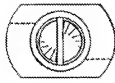


图 5

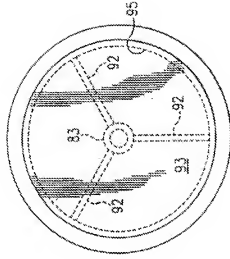


图 7

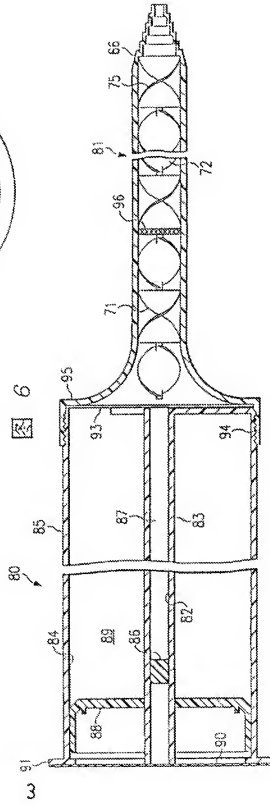


图 6

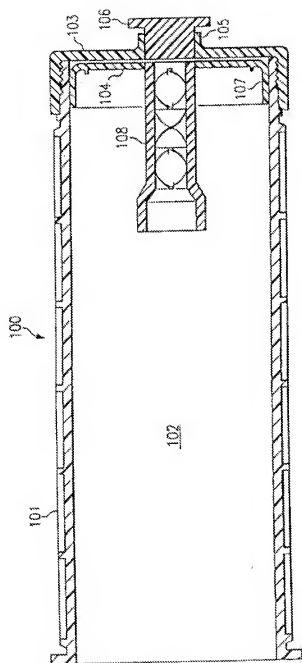


图 8

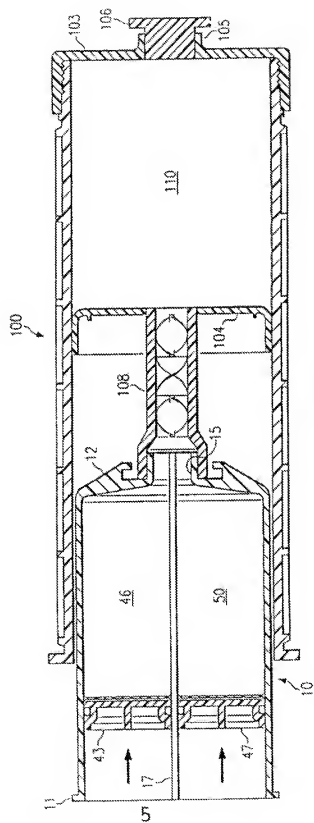


图 9

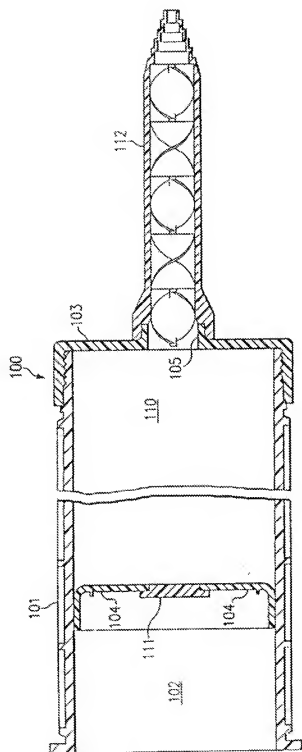


图 10